

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/306821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N15/09(2006.01), **A61K39/395**(2006.01), **A61P7/04**(2006.01), **C07K16/40**(2006.01), **C07K16/46**(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N15/09(2006.01), **A61K39/395**(2006.01), **A61P7/04**(2006.01), **C07K16/40**(2006.01), **C07K16/46**(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), Science Direct, JMEDPlus (JDream2), JSTPlus (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | JP 2003-509049 A (BAXTER A.G.), 11 March, 2003 (11.03.03), &WO 2001/019992 A2 &EP 1220923 A2 &US 2005/196397 A1 | 1-14, 16, 17, 19 |
| A | OKUBO Y., et al., The production and characterization of four monoclonal antibodies to human factor X., J. Nara Med.Ass., 1987, Vol.38, No.1, pages 20 to 28 | 1-14, 16, 17, 19 |
| A | HOAD R.B., et al., Characterisation of monoclonal antibodies to human factor X/Xa. Initial observations with a quantitative ELISA procedure., J.Immunol.Methods., 1991, Vol.136, No.2, pages 269 to 278 | 1-14, 16, 17, 19 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 July, 2006 (05.07.06)

Date of mailing of the international search report

11 July, 2006 (11.07.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/306821

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | LAPAN K.A. et al., Interaction of the A1 subunit of factor VIIIA and the serine protease domain of factor X identified by zero-length cross-linking., Thromb Haemost., 1998, Vol.80, No.3, pages 418 to 422 | 1-14,16,17,19 |
| A | BRINKMAN H.J., et al., Phospholipid-binding domain of factor VIII is involved in endothelial cell-mediated activation of factor X by factor IXa., Arterioscler.Thromb. Vasc.Biol., 2002, Vol.22, No.3, pages 511 to 516 | 1-14,16,17,19 |
| A | JP 2001-523971 A (Genentech, Inc.), 27 November, 2001 (27.11.01), & WO 98/50431 A2 & EP 979281 A2 & US 2003/207346 A1 | 1-14,16,17,19 |
| A | SEGAL D.M., et al., Introduction: bispecific antibodies., J.immunol.Methods., 2001, Vol.248, Nos. 1 to 2, pages 1 to 6 | 1-14,16,17,19 |
| P,X | Tetsuhiro SOEDA, et al., "Factor VIII Taitei Kotai (1) Ko FIXa/FX bispecific Kotai no Sakusei oyobi characterization, Rinsho Ketsueki, 30 August, 2005 (30.08.05), Vol.46, No.8, page 728(PL-2-4) | 1-14,16,17,19 |
| P,X | Ryokurin SHIMA et al., "Factor VIII Taitei Kotai (2), Ketsuyubyo A Kanja Katsueki ni okeru in vitro Gyoko Kassei no Kento", Rinsho Ketsueki, 30 August, 2005 (30.08.05), Vol.46, No.8, page 777 (WS-36-5) | 1-14,16,17,19 |
| P,X | Tetsuhiro SOEDA et al., "Phage library-ho ni yori Sakusei shita Ko-FIXa/Ko-FX bispecific Kotai no FVIII Taitei Sayo", Japanese journal of Thrombosis and Hemostasis, 01 October, 2005 (01.10.05), Vol.16, No.5, page 526(0-24) | 1-14,16,17,19 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/306821

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15, 18

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in the above claims pertain to methods for treatment of the human body by therapy or diagnostic methods.

2. ☒ Claims Nos.: 28

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

In the "bispecific antibody" described in the above claim, specifically what is included and what is not included are utterly unknown, therefore, the description of the above claim is remarkably unclear. Thus, a meaningful international search of the above claim cannot be carried out.

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Reference document: JP 2001-523971 A (Genentech, Inc.), 27 November, 2001 (27.11.01)

In the above document, one, which is so-called a multi-specific antibody and comprises a common sequence at the L chain region of an antibody is described, therefore, only the L chain region of an antibody being the same does not appear to have a technical relationship involving the same "special technical feature". Accordingly, the invention described in claims 1-14, 16, 17 and 19 and the invention described in claims 20-27 of this application are not a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. Thus, in this application, two inventions are included.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-14, 16, 17 and 19

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 6 / 3 0 6 8 2 1

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C12N15/09(2006.01), A61K39/395(2006.01), A61P7/04(2006.01), C07K16/40(2006.01), C07K16/46(2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C12N15/09(2006.01), A61K39/395(2006.01), A61P7/04(2006.01), C07K16/40(2006.01), C07K16/46(2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2006年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2006年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2006年 |

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN), Science Direct, JMEDPlus(JDream2), JSTPlus(JDream2)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|---------------------|
| A | JP 2003-509049 A (バクスター アクチエンゲゼルシャフト) 2003.03.11 &WO 2001/019992 A2 &EP 1220923 A2 &US 2005/196397 A1 | 1-14, 16, 17, 19 |
| A | OKUBO Y., et al., The production and characterization of four monoclonal antibodies to human factor X., J. Nara Med. Ass., 1987, vol.38, no.1, p.20-28 | 1-14, 16, 17, 19 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願口前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.07.2006

国際調査報告の発送日

11.07.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小暮 道明

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

4B

9358

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 6 / 3 0 6 8 2 1

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|---------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | HOAD RB, et al., Characterisation of monoclonal antibodies to human factor X/Xa. Initial observations with a quantitative ELISA procedure., J Immunol Methods., 1991, vol.136, no.2, p.269-278 | 1-14, 16, 17, 19 |
| A | LAPAN KA, et al., Interaction of the A1 subunit of factor VIIIa and the serine protease domain of factor X identified by zero-length cross-linking., Thromb Haemost., 1998, vol.80, no.3, p.418-422 | 1-14, 16, 17, 19 |
| A | BRINKMAN HJ, et al., Phospholipid-binding domain of factor VIII is involved in endothelial cell-mediated activation of factor X by factor IXa., Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2002, vol.22, no.3, p.511-516 | 1-14, 16, 17, 19 |
| A | JP 2001-523971 A (ジェネンテック, インコーポレーテッド) 2001.11.27 &WO 98/50431 A2 &EP 979281 A2 &US 2003/207346 A1 | 1-14, 16, 17, 19 |
| A | SEGAL DM, et al., Introduction: bispecific antibodies., J Immunol Methods., 2001, vol.248, no.1-2, p.1-6 | 1-14, 16, 17, 19 |
| PX | 添田 哲弘, 他, Factor VIII 代替抗体(1)抗 FIXa/FX bispecific 抗体の作製 及び characterization, 臨床血液, 2005.08.30, vol.46, no.8, p.728 (PL-2-4) | 1-14, 16, 17, 19 |
| PX | 嶋 緑倫, 他, Factor VIII 代替抗体(2)血友病 A 患者血液における in vitro 凝固活性の検討, 臨床血液, 2005.08.30, vol.46, no.8, p.777 (WS-36-5) | 1-14, 16, 17, 19 |
| PX | 添田 哲弘, 他, Phage library 法により作製した抗 FIXa/抗 FX bispecific 抗体 の FVIII 代替作用, 日本血栓止血学会誌, 2005.10.01, vol.16, no.5, p.526 (O-24) | 1-14, 16, 17, 19 |

国際調査報告

国際出願番号 P C T / J P 2 0 0 6 / 3 0 6 8 2 1

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲15, 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
上記請求の範囲に記載された発明は、人の身体の治療による処置方法又は診断方法に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲28 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
上記請求の範囲に記載の「二重特異性抗体」に具体的にはどのようなものが包含され、どのようなものが包含されないのかが全く不明であるから、上記請求の範囲の記載は著しく不明確である。したがって、上記請求の範囲については、有意義な国際調査をすることができない。
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

参考文献：JP 2001-523971 A（ジェネンテック、インコーポレーテッド）2001.11.27

上記文献には、いわゆる多重特異性抗体であって、抗体L鎖部分が共通の配列からなるものが記載されているので、抗体L鎖部分が同じであることのみでは、同一の「特別な技術的特徴」を含む技術的な関係を有しているものとはいえない。したがって、この出願の、請求の範囲1-14、16、17及び19に記載された発明と、請求の範囲20-27に記載された発明とは、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとはいえず、この出願には、2個の発明が包含されているといえる。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲1-14、16、17及び19

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。